

Ac anti-corticosurrénales

La maladie d'Addison, isolée ou partie de polyendocrinopathies autoimmunes de type I ou II (PEA I ou PEA II), est une affection liée à la destruction des cellules productrices de stéroïdes des glandes surrénales (cortex), le plus souvent d'origine autoimmune, dans les pays industrialisés. Ces anticorps, dirigés contre les cellules stéroïdes (SCA : *steroid cell antibodies*), peuvent aussi reconnaître des cibles antigéniques ovariennes et testiculaires.

Autoantigènes

La cible antigénique est le cytochrome P450, qui regroupe de nombreuses enzymes (stéroïdes déshydrogénases), responsables de la production de nombreuses hormones (cortisol, aldostérone, testostérone, estrogènes).

Méthodes de détection

Le diagnostic repose sur la mise en évidence des autoanticorps par immunofluorescence indirecte (IFI) sur coupe de surrénale de primate, en utilisant une dilution de départ du sérum de 1/5. Selon la spécificité de l'autoanticorps, des cellules ovariennes et testiculaires peuvent également être reconnues ; c'est pourquoi l'utilisation d'un triple substrat « stéroïdes » est recommandée, associant surrénale, ovaire et testicule de primate.

Le cortex des glandes surrénales ou corticosurrénales comprend trois zones :

- la zone glomérulée, la plus externe, sécrète l'aldostérone, dont la régulation dépend principalement du système rénine-angiotensine, de la sécrétion d'ACTH et de la kaliémie. L'atteinte autoimmune élective de la zone glomérulée est responsable d'un hypoaldostéronisme primaire, rarement décrit. En IFI, seule la zone glomérulée est marquée. L'autoantigène cible pourrait être la 18-hydroxylase, impliquée dans la synthèse de l'aldostérone et absente des autres zones de la corticosurrénale ;
- la zone fasciculée, plus interne, est le siège de la biosynthèse des glucocorticoïdes, essentiellement le cortisol ;
- la zone réticulée, la plus interne des trois, est le siège de la sécrétion des androgènes surrénaux.

Les autoanticorps de la maladie d'Addison correspondent à différentes cibles antigéniques correspondant à des enzymes à cytochrome P450 :

- l'antigène-cible majoritaire est le cytochrome P450

21-hydroxylase (P450c21), enzyme-clé de la biosynthèse du cortisol, présente dans les 3 zones du cortex surrénalien, avec une prédominance dans la zone glomérulée, mais elle est absente des ovaires, des testicules, et du placenta ;

- la 17 α -hydroxylase (P450c17) est située dans les zones fasciculée et réticulée, et présente dans les cellules de la thèque interne ovarienne, ainsi que les cellules de Leydig testiculaires. En revanche, les anticorps ne marquent pas la zone glomérulée de la corticosurrénale, où cette enzyme n'est pas représentée ;
- la 20,22 desmolase P450scc est présente dans toutes les zones de la corticosurrénale, dans les gonades et le placenta (cellules du syncytiotrophoblaste) (tableau 1).

Afin d'éviter des erreurs de lecture, il est préférable de compléter l'examen, quand il est positif, par la recherche d'anticorps reconnaissant des structures plus ubiquitaires comme les mitochondries, l'actine, sur des coupes de foie-rein-estomac de rongeur.

Seuls les anticorps anti-21hydroxylase peuvent être dosés par une technique commercialisée (RIA). Ce dosage radioimmunologique est d'ailleurs beaucoup plus sensible que la détection en IFI : il faut des taux d'anticorps très significatifs en RIA pour qu'ils soient détectés en IFI.

Autoanticorps et association clinique

La maladie d'Addison, insuffisance surrénale primaire sans hypopituitarisme, est liée à la destruction bilatérale du cortex surrénalien. Elle peut être secondaire à la tuberculose, mais elle est beaucoup plus fréquemment primitive idiopathique, d'origine autoimmune. Soixante-quatre à 86 % des maladies d'Addison sont positifs en anticorps anti-21-hydroxylase en RIA ; les anti-17 α -hydroxylase sont retrouvés plus rarement. Les anticorps sont présents précocement, au stade où l'atteinte surrénalienne est infraclinique. Ils sont corrélés au degré d'insuffisance corticosurrénalienne. Au fur et à mesure de la destruction du cortex surrénalien, le taux d'anticorps diminue et disparaît.

Les polyendocrinopathies de type I (PEA I) ou juvéniles (< 15 ans) sont des affections autoimmunes qui associent au moins deux des trois atteintes suivantes : insuffisance surrénalienne, hypoparathyroïdie et candidose cutanéomuqueuse. On observe aussi une insuffisance gonadique primitive, une atteinte thyroïdienne auto-immune et une anémie de Biermer. Le diabète de type 1 est exceptionnel. Les autoantigènes sont la 17 α -hydroxylase (P450c17) et la cholestérol desmolase P450scc (*side chain cleavage enzyme*) qui est respon-

Tableau 1. Localisation tissulaire des trois principales déshydrogénases

	Surrénale		Testicule	Ovaire	Trophoblaste
	Glomérulée	Fasciculée/Réticulée			
P450c21 ou anti-21OH	++	+	-	-	-
P450c17 ou anti-17 α OH	-	+	+	+	-
P450scc ou anti-20,22 desmolase	+	+	+	++	++


sable de la transformation du cholestérol en prégnénone ; on retrouve aussi des anti-21-hydroxylase.

Les polyendocrinopathies de type II (PEA II) associent chez l'adulte des manifestations plus variées : l'insuffisance surrénalienne chronique, le diabète de type 1 et une atteinte thyroïdienne (surtout une hypothyroïdie mais aussi un Basedow) sont les plus fréquents, parfois associés à une insuffisance gonadique, une anémie de Biermer, un vitiligo. Les autoanticorps anti-surréaliens (anti-21-hydroxylase, 17 α -hydroxylase ou 20,22 desmolase) s'associent à des anticorps anti-thyroïdiens et quelquefois à des anticorps anti-îlots de Langerhans, anti-GAD, ainsi qu'à des anticorps anti-facteur intrinsèque.

Il n'y a pas d'atteinte surrénalienne au cours des polyendocrinopathies de type III (atteinte thyroïdienne auto-immune, diabète de type 1, Biermer, vitiligo, alopecie...).

La fréquence des atteintes endocriniennes associées impose la recherche de toute la gamme des autoanticorps lors du diagnostic d'une de ces atteintes isolées, à la recherche d'une pathologie endocrinienne passée inaperçue ou à prévoir. Près de 50 % des patients ayant des anticorps anti-surréales ont d'autres autoanticorps dirigés contre d'autres glandes endocrines, ce qui engage à compléter leur recherche par celle d'anticorps anti-thyroïde, pancréas et estomac.

 *Ac anti-21-hydroxylase, Ac anti-ovaires, Ac anti-testicules*

 Bradwell AR, Stokes RP, Johnson GD.
Atlas of autoantibody patterns on tissues : Antibodies against steroid producing cells.
Birmingham : The Binding Site, 1997 ; pp. 66-69.
Fabien N, Monier JC.
Les autoanticorps anticortico-surrénale dans la maladie d'Addison auto-immune.
GEAI L'Info 2002 ; N° 5 : 16-20.
Humbel RL.
Maladies auto-immunes des glandes endocrines.
GEAI L'Info 2002 ; N° 5 : 1-6.